

08

Unauthorised copying of this abstract not permitted.

⑤日本国特許庁(JP)

⑥特許出願公開

⑦公開特許公報(A) 昭60-155113

⑧Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 9/70

識別記号 庁内整理番号  
5742-4C

⑨公開 昭和60年(1985)8月15日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑩発明の名称 経皮吸収薬剤

⑪特 願 昭59-10664

⑫出 願 昭59(1984)1月24日

⑬発 明 者 松 井 一 郎 富山市長江新町3丁目5番40号  
⑭発 明 者 高 橋 清 富山県上新川郡大山町三至荒屋973-30  
⑮発 明 者 坂 東 幸 男 富山市水橋町599番地  
⑯発 明 者 大 橋 清 信 富山市稲荷町3丁目6番3号  
⑰出 願 人 テイカ製薬株式会社 富山市荒川250番地  
⑱代 理 人 弁理士 山田 恒光 外1名

# 明 細 書

## 1. 発明の名称

経皮吸収薬剤

## 2. 特許請求の範囲

- 1) 治療又は予防に有効な一基以上の薬物を含有する薬物層と、該薬物層から薬物を溶出し得る基剤層とからなり、使用時の薬物層と基剤層とを組み合わせ使用することを特徴とする経皮吸収薬剤。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は薬物の経皮吸収を効率良く且つ定量的に行なえるようにした経皮吸収薬剤に関するものである。

(従来の技術)

一般に外用剤は浸透剤、リニメント剤、ローション剤、軟膏剤、貼布剤及びパンプ剤等形態的に非常に多岐にわたっているが、これらはいずれも塗布適用した箇所直下における薬物の吸収による効果を期待するものである。従って、

外用剤においては抗炎症作用、鎮痛並びに抗菌作用を有する薬物を局所的に適用するものであった。

近年分析技術の進歩に伴ない皮膚より吸収される微量薬物を追跡することにより皮膚を薬物投与経路のひとつとして全身作用を目的とする経皮吸収薬剤の開発に関心が集まってきた。

しかしながら皮膚からの薬物の吸収は、皮膚が有する外界に対する生体本来の防壁としての機能による制約から経口投与による薬物吸収よりも格段であることを免れないが、経口投与における胃障害、あるいは肝臓の初回通過効果を避けられるなどの利点がある。又、皮膚組織の貯蔵性を利用し得る薬物においては持続性外用剤の設計も可能である。

経皮吸収を目的とする薬剤の理想的な条件を列挙すれば次のようである。

- (1) 微量の薬物といえども有効に投与され薬物の濃度が少ない。  
(2) 薬物の放出速度及び放出持続時間が一定の程

薬を漏らすように設計されている。  
 同薬物の片側が皮膚保存において変化がなく安定である。

- (b) 皮膚刺激が少ない。
- (c) 使用者に薬物の投与単位を明確に設定指示できる。
- (d) 露出皮膚面及び着衣下皮膚面を問わず薬液を保持できる。

この種の経皮吸収を目的とする従来の外用剤では軟膏剤又は貼布剤において若干の例が見られるが、全身作用を期待し得る薬物はその用量が極めてmg単位であることが多いから、従来の外用剤の形態に見るように基剤全体に薬物を分散溶解することは薬物の浪費となりやすい等、まだ満足なものが得られていない。

又、軟膏剤について言えば、前述の条件のうち(1)、(2)、(4)、(5)において解決すべき問題が残っており、貼布剤では薬物が皮膚との接触面のみから吸収されるため皮膚に接しない側の薬物が無駄になることから薬量薬物の投与に過ぎず、

以下、図面を参照しつつ本発明の構成を説明する。

前記薬物層は第1図に示すように、治癒又は予防に有効な薬物を含有する薬物層1をシート状に成形し、該薬物層1の両面に保護用の防水紙又はプラスチックフィルム2、3を剥離可能に張り付けてある。

ここで、薬物層1としては使用する薬物を均一に含有して固体又はゲルを形成することができ、天然又は合成の高分子が用いられる。

これらの天然又は合成の高分子を水溶性高分子と不溶性高分子とに分類して例示すると、水溶性高分子としてはポリビニルアルコール(PVA)、ワレタン化PVA、アセタール化PVA、ポリアクリル酸とその塩類、ポリアクリルアミド、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン等のポリビニル化合物、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド等のポリエーテル、水溶性アルキッド等のポリエステル、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、

更に接着性基剤の割合より配合し得る薬物が制限され(1)、(2)、(4)共に満足できるものではない。

#### (発明の目的)

本発明は、微量の薬物を効果よく投与して薬物の無駄がなく、薬物の放出速度及び放出持続時間が調節可能で、薬物を長期安定に保存でき、且つ薬物の投与単位を明確に設定指示できる経皮吸収薬剤を提供することを目的とする。

#### (発明の構成)

本発明者等は斯かる目的のもと従来の外用剤を種々検討した結果、薬物と基剤とを別々の層とし使用時にこれらの層を組み合せることにより、前述の従来の外用剤の欠点を除去できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は治癒又は予防に有効な一層以上の薬物を含有する薬物層と、該薬物層から薬物を放出し得る基剤層とからなり、使用時に薬物層と基剤層とを組み合せて使用することを特徴とする経皮吸収薬剤にかかるものである。

エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、アルキン酸とその塩類、炭粉とその化合物、デキストリン、寒天等のポリサツカライド、ニカワ、ゼラチン、カゼインとその塩類等のポリペプチドがあり、溶剤系高分子としては天然ゴム(NR)、イソプレンゴム(IR)、スチレン、ブタジエンゴム(SBR)、スチレン・ブタジエン・ブロック共重合体(SBS)、スチレン・イソプレン・ブロック共重合体(SIS)、ブチルゴム(IIR)、ポリイソブチレン、シリコーンゴム・ポリビニルイソブチルエーテル・クロロブレンゴム(CR)、ニトリルゴム(NBR)、クラフトゴム等が挙げられる。

一般には水溶性高分子であるポリビニル化合物やポリサツカライドがフィルム又は片形成能の点から好ましく、これらの高分子は単独又は2種以上混合して使用される。

これらのフィルム又は片は薄いほどよいが薬物を溶解又は分散させるのに最少必要量がよく一般に0.0001~0.02g/cm<sup>2</sup>が好ましい。又、形状

は第1図に示すような膜状であつてもよく、又、第2図に示すような網状の薬物層1でもよく、基剤と薬物との薬物上の薬物放出速度及び放出時間等から変化をもたせればよい。

本発明において利用される薬物としては解熱鎮痛消炎剤例えばピラゾロン系薬物、インドメタシン、アルカロイド、サリチル酸系薬物、麻酔剤、鎮痛剤、精神神経用剤、鎮痙剤等、局所麻酔剤例えばプロカイン、アミノ安息香酸エチル、ジブカイン等、アレルギー剤例えばヒスタミン剤等、強心剤、血圧降下剤例えばレセルピン、クロニジン等、血管拡張剤例えばニトログリセリン、イソソルバイトナイトレート等、呼吸促進剤、鎮痙去痰剤、気管支拡張剤、ホルモン剤例えば副腎ホルモンとしてプレドニゾロン、デキサメタゾン、男性ホルモン、卵巣ホルモン及び黄体ホルモン等、抗腫瘍薬、抗生物質、化学療法剤が挙げられる。これらの薬物はその用途や溶解性等の特性に応じて所定量配合することができる。

しては薬物溶出剤と吸収促進剤の一種又は二種が用いられ、薬物溶出剤としては水又は水と自由に混合し得る非毒性溶媒例えばエタノールをはじめとするアルコール類、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール類及びその誘導体等があり、吸収促進物質であるジメチルスルフォキシド、ジメチルホルムアミド及びジメチルアセトアミド、クロタミトン、アジピン酸ジエチル等と組合せて使用できる。

いずれにしても基剤5は溶媒を含むゲルでありその濃度は0.05~0.2 g/gが望ましい。

本発明の経皮吸収剤は以上のように構成したので、使用する場合は薬物層1の一面のプラスチックフィルム2を取り除き、プラスチックフィルム3を取り除いた基剤層5の基剤5表面に前記薬物層1を貼り合わせる事により薬物層1と基剤層5とを組み合わせ、次いでプラスチックフィルム3を取り除いて薬物層1の表面を皮膚に固定する。

更に、前記薬物層1には高分子物質を基剤として、薬物吸収促進剤、界面活性剤、可塑剤、防腐剤、着色剤等を適宜添加することができる。

前記基剤層は第3図に示すように、布、不織布、合成樹脂シート、多孔性合成樹脂シート等の支持担体4上に、前記薬物層1から薬物を溶出し、皮膚に接触させる作用を有するゲル状の基剤5を層状に形成してあり、該基剤5の表面に保護用のプラスチックフィルム5を剥離可能に張り付けてある。

又、基剤層の他の例としては第4図に示すような、窪み凹部7を有する平型のプラスチック容器8を前記第3図における支持担体4の代わりに使用し、該プラスチック容器8の外周縁にプラスチックフィルム6を接合したものがある。

以上の場合において、ゲル状の基剤5を形成する材料としては、一般の化粧品、医薬品等で用いられるゲル形成剤を使用することができるが、発汗時や長期保存時に「たれ」や「変質」などがないように注意する必要がある。基剤と

これにより、薬物層1中の薬物が、基剤5成分により溶出されて皮膚に接触され、他方皮膚は薬物層1、基剤5に含まれる薬物吸収促進剤により薬物を吸収し易い状態となつているため、薬物は効果よく経皮吸収され、薬理作用を示す。

以上のことは、第2図で示した網状の薬物層1と第4図で示したプラスチック容器8により支持した基剤層5とを組み合わせても同様であり、又薬物層1、5を皮膚に先に貼り付け、次いで該薬物層1、5上に基剤層5、9を重ね合わせて皮膚に固定した場合でも同様の効果が得られる。

#### (実施例)

##### 〈薬物層の製造法〉

インドメタシン	114.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1458.8mg
ポリビニルピロリドン	1300.0mg
アジピン酸ジイソプロピル	500.0mg
マクロゴール400	500.0mg
ニソコールT0-10	200.0mg
上記成分をエタノールに溶解し全量を20g	

とし、かき混ぜて溶解し均一な液とする。次に、水平なガラス板の上にポリプロピレンフィルム(50 $\mu$ )を置き40×20cmの枠を作り上記溶液を流し込む。55℃で2時間乾燥し、乾燥してフィルム状となった薬物層面に更にポリプロピレンフィルム(50 $\mu$ )を張り付け適当な大きさに裁断する。フィルム状の薬物層は0.005g/cm<sup>2</sup>でインドメタシン含量は14.3mg/100cm<sup>2</sup>である。

#### 〈基剤層の製造法〉

ゼラチン	5.0g
カルボキシビニルポリマー	1.5g
ポリアクリル酸ナトリウム	2.0g
乳糖	0.5g
グリセリン	20.0g
安息香酸ナトリウム	0.2g
水	70.8g

カルボキシビニルポリマー1.5gに水30gを加えて溶解する。更にポリアクリル酸ナトリウム2.0gにグリセリン20gを加えて分散させ

る。水40.8gを70℃に加温し、ゼラチン5gを加えて溶解した後、カルボキシビニルポリマー溶液、乳糖0.5g、安息香酸ナトリウム0.2g及びポリアクリル酸ナトリウムのグリセリン分散液を加えて混合し、不均布1000cm<sup>2</sup>に均一に展延し、ポリエチレンフィルムで覆う。

#### 〈比較例1〉

前記薬物層よりインドメタシンを除いた薬物層と前記基剤層とを組み合わせるものを比較例1とする。

#### 〈比較例2〉

前記薬物層中に含まれるインドメタシンと同量のインドメタシンを前記基剤層に配合し、均一に混合した後、不均布に展延したものを比較例2とする。

以上の方法で製造した本発明の経皮吸収薬剤と比較例1、比較例2の経皮吸収効果をカラゲニン浮腫法にて試験した。

試験方法は次のとおりであり、体重約150gのウイスター系雄ラット1群(10匹)を用いラッ

ト右後足趾に2%カラゲニン0.1mlを皮下注射し、直ちに試料(2cm×2cm)を貼付し、2時間経過後試料を除去し足容積を測定して、次式より浮腫率及び抑腫率を求めた。

$$\text{浮腫率}(\%) = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100$$

$V_n$ : 処置前足容積の排水量

$V_t$ : 処置後足容積の排水量

$$\text{抑腫率}(\%) = \frac{E_c - E_t}{E_c} \times 100$$

$E_c$ : 対照群の2時間後の平均浮腫率

$E_t$ : 薬物投与群の2時間後の平均浮腫率

その結果を下記例1表に示す。

例1表 抗炎症効果

	浮腫率(%) (SE)	抑腫率(%)
無処置 (対照群)	93.8±6.93	—
本発明の経皮吸収薬剤	48.2±6.04	48.5
比較例1	83.7±4.93	10.6
比較例2	79.7±5.25	14.9

これらの結果から明らかなように、本発明による経皮吸収薬剤によれば、薬物が微量でも充分の薬効を奏することがわかる。

#### 〔発明の効果〕

以上述べたように本発明の経皮吸収薬剤によれば下記の如き種々の優れた効果を奏する。

① 薬物を基剤全体に分散し混合するのではなく、使用時に主薬を含むする薬物層より溶出させるため、薬物が最も有効に皮膚面に展開する。従つて、少量の薬物により従来のものと同等の効果が得られる。

② 主薬を含むする薬物層と放出用の基剤層を、薬物の溶解特性に応じて自由に選択できるため薬物放出速度及び放出持続時間の設計が容易である。従つて、各種の薬物について経皮吸収薬剤への応用が可能となる。

③ 主薬を含むする薬物層は基剤層とは別体なので、基剤層に含まれる溶出溶媒とは使用直前まで分離しているため、化学変化による分解のおそれがない。従つて、薬物を長期安

